УДК 661.12:615.453 DOI https://doi.org/10.35546/kntu2078-4481.2025.1.1.21

О. В. ПАНИШЕВА
доктор фармацевтичних наук, доцент
Акціонерне товариство «Фармак»
ORCID: 0000-0001-9140-3064

В. В. ФЕДОРЕНКО
аспірант кафедри хімічних технологій та ресурсозбереження
Київський національний університет технологій та дизайну,
Акціонерне товариство «Фармак»
ORCID: 0009-0003-5113-6848

В. В. ЯРЕМЕНКО
аспірант кафедри хімічних технологій та ресурсозбереження
Київський національний університет технологій та дизайну,
Акціонерне товариство «Фармак»
ORCID: 0009-0001-1757-5500

О. О. ЧОРНИЙ
кандидат технічних наук
Акціонерне товариство «Фармак»
ORCID: 0000-0002-6949-9247

С. М. ГУРЕЄВА
доктор фармацевтичних наук, професор,
професор кафедри промислової фармації
Київський національний університет технологій та дизайну,
Акціонерне товариство «Фармак»
ORCID: 0000-0002-5949-4493

# РИЗИКООРІЄНТОВАНА СТРАТЕГІЯ РОЗРОБКИ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСНИХ СИСТЕМ

*Вперше комплексно розглянуто проблему підвищення розчинності АФІ у твердих фармацевтичних системах шляхом створення полімерного композиційного матеріалу з урахуванням його цільового профілю якості препарату. Запропоновано алгоритм проведення досліджень на етапі преформуляції. На прикладах мефенамінової кислоти та ривароксабану показано експериментальні дані. Ідентифіковано фактори ризиків щодо продукту на основі твердої дисперсної системи, а також оцінено ризики для забезпечення якості процесу виробництва препарату в умовах фармацевтичного підприємства. Зазначено потенційні критичні показники якості препарату та оцінено їхню критичність. Визначено та описано критичні показники якості вихідних компонентів та властивостей продукту. Ідентифіковано, проаналізовано та оцінено найбільш імовірні ризики для якості препарату на етапі фармацевтичної розробки. Виявлено та обґрунтовано фактори ризику, які характерні для досліджуваного процесу та впливають на якість процесу виробництва лікарського препарату. Визначено, що для досліджуваних продуктів, розпадання, розчинення, супровідні домішки, кількісне визначення та однорідність дозованих одиниць визначені як критичні характеристики якості, що потенційно можуть вплинути на якість препарату. Описано, що факторами ризику для досліджуваного препарату є тверда дисперсна система, виробнича рецептура, технологічний процес, система упаковки та методи контролю якості. Показано, що стадії Приготування таблетмаси і Фасування, пакування та маркування виробничого процесу мають суттєвий ступінь ризику, що є прийнятним. Доведено, що використання оцінки ризиків дозволяє обґрунтовано підходити до процесу розробки та виробництва при мінімізації кількості матеріальних та часових ресурсів.*

***Ключові слова:*** *тверді дисперсні системи, фармацевтична розробка, цільовий профіль якості препарату, критичні показники якості, оцінка ризиків.*

O. V. PANYSHEVA
Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor
Joint Stock Company Farmak
ORCID: 0000-0001-9140-3064

V. V. FEDORENKO
Postgraduate Student at the Department of Chemical Technologies
and Resource Saving
Kyiv National University of Technology and Design,
Joint Stock Company Farmak
ORCID: 0009-0003-5113-6848

V. V. YAREMENKO
Postgraduate Student at the Department of Chemical Technologies
and Resource Saving
Kyiv National University of Technology and Design,
Joint Stock Company Farmak
ORCID: 0009-0001-1757-5500

O. O. CHORNYI
Candidate of Technical Sciences
Joint Stock Company Farmak
ORCID: 0000-0002-6949-9247

S. M. GUREYEVA
Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor,
Professor at the Department of Industrial Pharmacy
Kyiv National University of Technology and Design,
Joint Stock Company Farmak
ORCID: 0000-0002-5949-4493

# RISK-ORIENTED STRATEGY FOR THE DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF SOLID DISPERSION SYSTEMS

*For the first time, the problem of increasing the solubility of APIs in solid pharmaceutical systems by creating a polymeric composite material with regard to its target drug quality profile is comprehensively considered. An algorithm for conducting research at the preformulation stage is proposed. Experimental data are shown on the examples of mefenamic acid and rivaroxaban. The risk factors for a product based on a solid dispersion system are identified, and the risks to the quality of the drug manufacturing process in a pharmaceutical enterprise are assessed. The potential critical quality indicators of the drug are indicated and their criticality is assessed. The critical quality indicators of the initial components and product properties are identified and described. The most probable risks to the quality of the drug at the stage of pharmaceutical development are identified, analysed and assessed. The risk factors that are specific to the process under study and affect the quality of the drug manufacturing process are identified and substantiated. It has been determined that for the products under study, disintegration, dissolution, accompanying impurities, quantification and homogeneity of dosage units are identified as critical quality characteristics that can potentially affect the quality of the drug. It is described that the risk factors for the investigated drug are the solid dispersion system, manufacturing formulation, technological process, packaging system and quality control methods. It is shown that the stages of preparation of tablet mass and packaging, packing and labelling of the production process have a significant degree of risk, which is acceptable. It is proved that the use of risk assessment allows a reasonable approach to the development and production process while minimising the amount of material and time resources.*

***Key words:*** *solid dispersion systems, pharmaceutical development, quality target product profile, critical quality indicators, risk assessment.*

## Постановка проблеми

Створення ефективних та безпечних лікарських засобів (ЛЗ) є складним завданням, що потребує комплексного підходу та глибокого розуміння багатьох факторів. Від вибору активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) до розробки оптимальної рецептури та технології виробництва, кожен етап має свої особливості та потенційні ризики, особливо коли мова йде про розробку твердих дисперсних систем (ТДС) [1]. Так, ТДС – це двоабо полікомпонентні системи, що складаються з АФІ та носія. Вони являють собою високодисперговану тверду фазу АФІ, або тверді розчини, що формують комплекси з матеріалом носія. Для їх створення критично важливим є вибір носія, оскільки він впливає на розчинність, стабільність та вивільнення АФІ, а також вибір методу отримання ТДС, наприклад одного з таких, як розпилювальне сушіння, екструзія гарячого розплаву, випаровування розчинника, високоенергетичне змішування та багатьох інших. Відповідно, така кількість різноманітних факторів спричинює багато складнощів з їх управлінням, розумінням природи труднощів та узагальненням наявних даних [2].

Для розробників додаткові виклики, також створюють особливості речовин II класу за Біофармацевтичною системою класифікації (БСК), що характеризуються низькою розчинністю у воді, та високою проникністю [3]. Для препаратів II класу БСК процес розчинення має вирішальне значення для забезпечення високої, або прийнятної абсорбції ліків [4]. Наприклад, розчинність мефенамінової кислоти у воді становить 0,2 мг/мл, але різко зростає при додаванні напівполярних розчинників. Серед використовуваних розчинників було виявлено, що етанол і ПЕГ-400 значно підвищують розчинність (>11 мг/мл). Розчинність мефенамінової кислоти була різко знижена після додавання води до ПЕГ-400 і етанолу, що може бути пов'язано зі збільшенням полярності системи. Встановлено, що оптимальна концентрація ПЕГ-400 становить 80 %, а розчинність більше 5,7 мг/мл. Поверхнево-активні речовини незначно покращили розчинність. Тверді дисперсії препарату з сечовиною, манітом і полівінілпіролідоном (1:1, 1:2) як носії показали незначне покращення розчинності у воді; показали, що носії не дають високоенергетичних форм препарату. Було виявлено, що розчинність препарату збільшується зі збільшенням концентрації буфера (pH від 1,2 до 11,0) за рахунок іонізації (pKa = 4,32) при більш високому pH. Симплексний метод також використовувався для оптимізації та отримання оптимальної суміші розчинників (потрійна система). Для виготовлення розчинних лікарських форм оптимальними виявилися потрійні суміші, що містять системи пропіленгліколь-ПЕГ-400-етанол (30:30:40, 30:40:30, 40:40:20) та етанол-ПЕГ-400-вода (40:50:10). Вища розчинність препарату в системі пропіленгліколь-ПЕГ-400-етанол вказує на те, що гідрофобні взаємодії є більш переважними, ніж водневі зв'язки [5–7].

Саме тому, невід'ємною частиною фармацевтичної розробки є всебічне вивчення та оцінка потенційних ризиків на кожному етапі досліджень. Для цього актуальним є застосування сучасної методології якості за проектом (QbD) [8]. Дана методологія є систематичним підходом до якісної та надійної розробки продукту, оскільки є своєрідною системою якості для управління життєвим циклом продукту та нормативними вимогами, призначена для покращення розуміння процесу, продукту і зниження ризиків. Вона починається з попередньо визначеної цілі та наголошує на розумінні продукту та процесу, дизайну експерименту, дизайну простору та управління його результатами в більш безпечному діапазоні [9].

**Аналіз останніх досліджень і публікацій**

В останні роки спостерігається підвищений інтерес серед дослідників до використання в цілому підходу QbD та оцінки ризиків як його частини при розробці твердих дисперсних систем. Так, Daniela M. et al застосовують зазначену методологію в фармацевтичній розробці наносистем на основі ліпідів. Автори підкреслюють, що застосування більш цілісного та системного підходу, основаного на застосуванні фармацевтичних керівних документів ICH Q8, Q9, Q10, Q11, Q12, є обов'язковим для подолання технологічних викликів та проблем з якістю, що забезпечується завдяки глибшому розумінню продукту і процесу, та в свою чергу призводить до отримання більш якісних ліків на основі ліпідів [10].

Tejashree W. et al розглядають реалізацію принципів QbD у процесах формуляції та оптимізації рідкокристалічних наночастинок, що призводить до кращого розуміння продукту та процесу, більшої гнучкості в межах спланованого простору, впровадження ефективніших стратегій контролю, прогнозованішого трансферу технології та загалом отримання якіснішого продукту [11].

Farid M. et al описують використання концепції QbD при розробці систем доставки ліків на основі гідрогелю. Такий підхід, направлений на виявлення найбільш ефективних факторів у виробництві фармацевтичної продукції та їх контролю, призводить до отримання продукту бажаної якості з найменшою кількістю помилок. Для цього на етапах розробки та виробництва даних систем, необхідно визначити, які цільові характеристики та фактори слід враховувати, наприклад, властивості матеріалу чи параметри процесу, для досягнення критичних показників якості (CQA) продукту [12].

Jaiprakash N. et al пояснюють, що отримання бажаної якості продукту через дизайн набуло значного впливу у фармацевтичній галузі, оскільки може охоплювати всі етапи життєвого циклу лікарських засобів. Ключовим фактором, що зумовлює впровадження QbD, є регуляторні вимоги, які фармацевтична промисловість зобов'язана дотримуватися. І саме цей концепт, дозволяє забезпечити високу якість продукту, враховуючи економічні потреби, завдяки ґрунтовному розумінні процесів заснованому на науковому підході та оцінці ризиків [13].

Swapnil S. et al наводять практичне дослідження по застосуванню QbD при проектуванні та розробці комбінованих препаратів на прикладі флунізоліду. Було визначено профіль якості цільового продукту та визначено CQA (в'язкість та D50 розподіл крапель за розміром). Потенційні фактори ризику були визначені за допомогою діаграми Ішикави та аналізування видів, наслідків та критичності відмов (FMEA). Для скринінгу та оптимізації діапазону змінних використовували плани Плакетта-Бермана та Бокса-Бенкена відповідно [14].

Buket A. et al обговорюють використання систем зі штучним інтелектом для контролю CQA таблеток раміприлу. Так, за допомогою генерації нейронечітких правил, програмне забезпечення FormRules було навчено описувати та відображати взаємозв'язки між усіма параметрами рецептури та процесу. На основі отриманих даних було розроблено наступне програмне забезпечення – INForm, яке включає програми штучних нейронних мереж та генетичних алгоритмів. Це програмне забезпечення встановило кількісні зв'язки між тими ж наборами вхідних

параметрів процесу та рецептур і забезпечило досягнення проектного простору шляхом оптимізації цих параметрів [15].

Simao J. et al впровадили QbD для розробки двошарових таблеток. Було виявлено, що використання NIR та Раманівської спектроскопії як аналітичних складових процесу QbD та Process Analytical Technology (PAT) є ефективним для масштабування двошарових таблеток, що містять низьку дозу АФІ. Було збільшено розуміння тенденцій розшарування за рахунок доведення через досліди, що міцність міжфазного зв'язку залежить від площі зв'язку та міцності зв'язку. Також було оптимізовано концентрації супердезінтегрантів і полімерів в таблетках гідрохлоротіазиду, при цьому істотно зменшивши джерела мінливості та уникнувши значної частини ресурсів і часу, необхідних для традиційного підходу [16].

Тому, використання концепції QbD є важливою та ефективною частиною етапів розробки, масштабування чи виробництва будь-якого фармацевтичного продукту.

**Формулювання мети дослідження**

Метою роботи було провести оцінку ризиків для розробки рецептур і технології ТДС та ЛЗ на їх основі в склад яких входять малорозчинні АФІ II класу БСК та розробити коригувальні й запобіжні заходи для всіх критичних точок.

**Викладення основного матеріалу дослідження**

Об'єктами дослідження були ТДС на основі речовин II класу БСК (мефенамінова кислота і ривароксабан).

Мефенамінова кислота або 2-[(2,3-диметилфеніл)аміно]бензойна кислота є похідною антранілової кислоти. Це представник групи фенаматів у категорії нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Аналогічно іншим НПЗП, дія мефенамінові кислоти реалізується за рахунок інгібування протизапального фермента циклооксигенази (усіх її фракцій). Характеризується наявністю знеболювального, жарознижувального та протизапального ефектів, застосовується для лікування легкого та помірного болю [17]. Мефенамінова кислота являє собою мікрокристалічний порошок від білого до сірувато-білого кольору без запаху з температурою плавлення 230–231 °С. Практично не розчиняється у воді [18], від 0,004 мг/мл при 37 °С [19] до 0,2 мг/мл при 25 °С [5]. Належить до лікарських засобів класу II за БСК [20]. В ході роботи використовували мефенамінову кислоту фірми Shaanxi Baoxin Pharmaceutical co. ltd, Китай.

Ривароксабан за своїм хімічним складом є похідним оксазолідинонів. Відноситься до групи антитромботичних засобів. Це високоселективний прямий інгібітор фактора Ха, що має достатньо високу біодоступність при пероральному застосуванні. Блокування активності фактору Ха перериває внутрішній та зовнішній шляхи коагуляційного каскаду, і, як наслідок, пригнічується формування тромбіну та утворення тромбу. Ривароксабан безпосередньо не пригнічує активність тромбіну (активованого фактора II) та не впливає на тромбоцити [21]. Це кристалічний порошок білого або майже білого кольору, кристали ривароксабану поліморфа I мають неправильну форму і розмір від 20 до 200 мкм, а також мають невелику тенденцію до утворення агломератів, що мають розмір до 400 мкм, температура плавлення 228–229 °С [22, 23]. Ривароксабан помірно розчинний у 80 % оцтовій кислоті, мало розчинний у ацетоні та дихлорметані, дуже слабо розчинний у метанолі та етанолі і практично не розчинний у толуолі, н-гексані, воді і водному середовищі з pH 1–9 [24]. Відповідно до рекомендацій ICH ривароксабан класифікується як малорозчинна речовина, яка відноситься до II класу БСК [25, 26]. При розробці використовували субстанцію виробництва Teva Pharmaceutical Industries Ltd (Assia Chemical Industries Ltd, Teva Tech site), Ізраїль.

Алгоритм проведення досліджень на етапі преформуляції включає наступні етапи (рис. 1):

1. Цільовий профіль якості препарату (QTPP).
2. Ступінь впливу кожного критичного показника якості (CQAs) на безпеку й ефективність.
3. Визначення критичних показників якості матеріалів (CMAs).
4. Визначення критичних показників якості лікарського препарату (ЛП).
5. Первинне оцінювання ризиків показників якості АФІ на критичні показники якості готового лікарського засобу (ГЛЗ).
6. Виявлення критичних етапів технологічного процесу.
7. Ідентифікація можливих ризиків, пов'язаних із критичними показниками якості препарату (метод побудови діаграми причинно-наслідкового зв'язку – діаграми Ішикави).
8. Кількісний FMEA-аналіз ризиків процесу розроблення і стратегія контролю.
9. Розробка коригувальних і запобіжних заходів для всіх критичних точок.

У дослідженні використано методи аналізу, групування, порівняння та узагальнення.

З метою розробки рецептур і технології ТДС використано методи QbD, зокрема цільовий профіль якості препарату (QTPP) [27, 28]. Для проведення ідентифікації ризиків використано метод HAZOP (Hazard and operability studies) – метод аналізу небезпек та працездатності [29, 30]. При диференціюванні можливих ризиків прийнято:

– сигнальне слово ні, якщо ризик вважається не суттєвим, приймається та не потребує заходів зі зниження ризиків, коли відсутній вплив на якість показника згідно методів контролю якості (МКЯ);

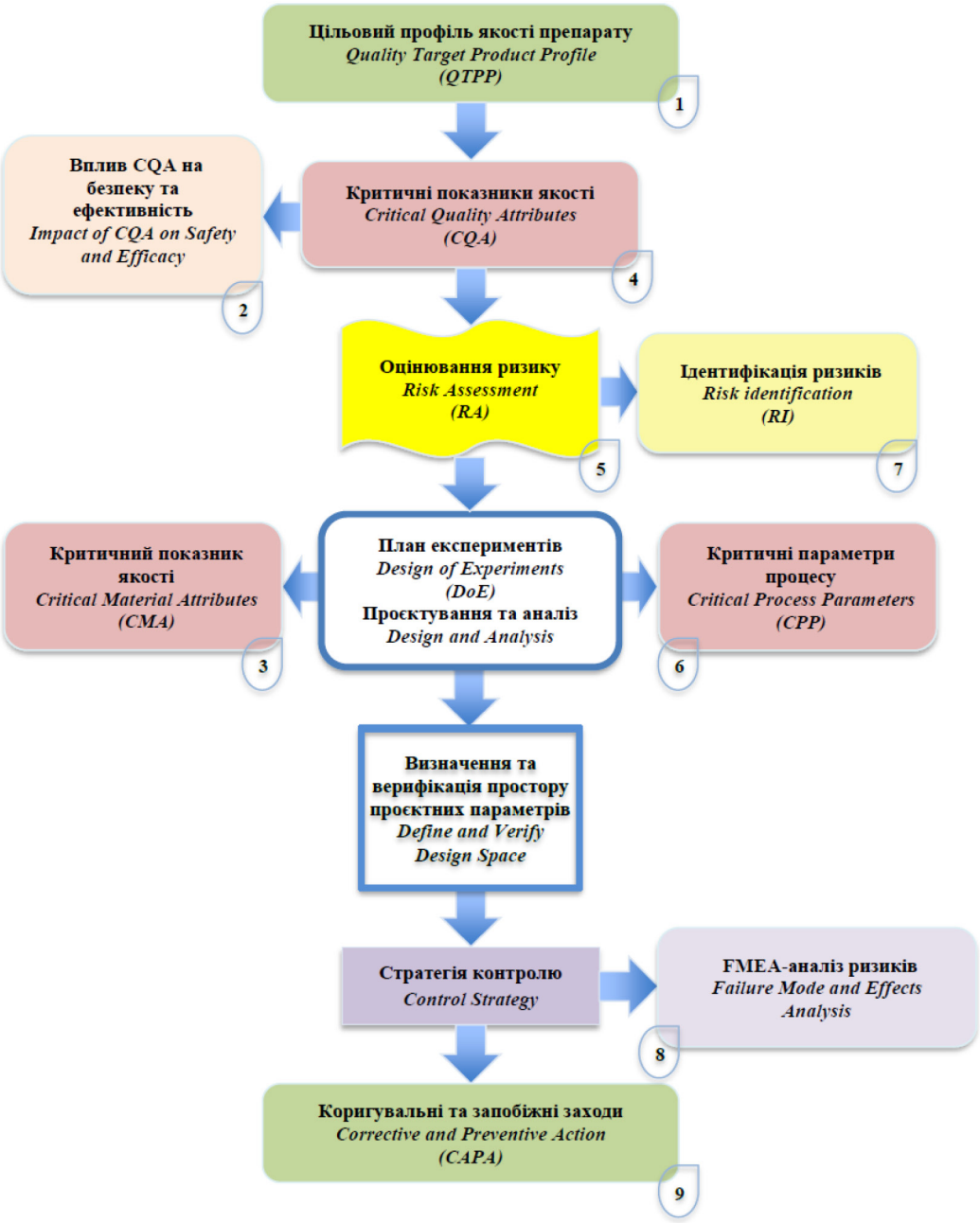


**Рис. 1. Схема проведення досліджень для розробки рецептур і технології твердих дисперсних систем на етапі преформуляції**

– сигнальне слово так, якщо ризик вважається критичним, не приймається, та потребує переоцінки потенційного впливу після імплементування визначених заходів зі зниження ризиків (або відмови від ризику), коли наявний прямий та явний вплив на якість показника згідно МКЯ.

Для аналізу ідентифікованих ризиків даного відхилення використовується метод Аналіз видів, наслідків та критичності відмов (Failure mode and effects analysis, FMEA) [30]. Визначення допустимої величини ризику проводилось шляхом моделювання «найгіршого випадку», який можна контролювати. За основу при визначенні допустимої величини ризику прийнято означення, що критичними вважаються всі ризики, які перевищують середній рівень тяжкості наслідків, середній рівень ймовірності появи. Оцінку режимів, причин і наслідків кожної потенційної відмови та їх серйозності (S), появи (O) і виявленості (D) проводять за шкалою від 1 до 10. Пріоритет ризику (RPN, risk priority number) розраховувався за формулою:

$$RPN = P \times S \times D, \quad (1)$$

де $P$ – ймовірність появи (probability); $S$ – тяжкість наслідків (severity); $D$ – здатність до виявлення (determinability).

Для розрахунку величини ризику, використовується трибальна кількісна шкала (таблиця 1).

Таблиця 1

**Кількісна шкала для розрахунку величини ризику**

| | | Тяжкість наслідків, S | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **Низька (1 бал)** | **Середня (2 бали)** | **Висока (3 бали)** |
| Ймовірність появи, P | Низька (1 бал) | Низький ризик (1 бал) | Низький ризик (2 бали) | Суттєвий ризик (4 бали) |
| | Середня (2 бали) | Низький ризик (2 бали) | Суттєвий ризик (4 бали) | Високий ризик (6 балів) |
| | Висока (3 бали) | Суттєвий ризик (3 бали) | Високий ризик (6 балів) | Високий ризик (9 балів) |

Критерії бальної оцінки тяжкості наслідків та ймовірності появи наведено у таблиці 2.

Таблиця 2

**Критерії бальної оцінки тяжкості наслідків та ймовірності**

| **Тяжкість, *S*** | **Означення** | **Ймовірність, *P*** | **Означення** |
|---|---|---|---|
| 1 бал | Відхилення не несе прямого або опосередкованого впливу на фізико-хімічні/мікробіологічні показники якості | 1 бал | Відсутня ймовірність виникнення загрози |
| 2 бали | Відхилення несе опосередкований вплив на фізико-хімічні/мікробіологічні показники якості | 2 бали | Може бути загрозою для однієї серії ЛЗ |
| 3 бали | Відхилення несе прямий вплив на фізико-хімічні/мікробіологічні показники якості | 3 бали | Може бути загрозою для декількох серій ЛЗ або кампанії |

Значення RPN наведено у таблиці 3.

Таблиця 3

**Значення RPN**

| | | Значення тяжкості та ймовірності появи, (P×S) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Низький ризик** | | **Суттєвий ризик** | | **Високий ризик** | |
| Здатність до виявлення, D | Висока (1 бал) | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 9 |
| | Середня (2 бали) | 2 | 4 | 6 | 8 | 12 | 18 |
| | Низька (3 бали) | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 27 |

Шкала оцінки ризику наведена у таблиці 4.

Таблиця 4

**Шкала оцінки ризику**

| **Розрахована величина ризику** | **Ступінь ризику** | **Необхідність заходів зниження ризику** | |
|---|---|---|---|
| 18–27 | Критичний | Ризик не прийнятний | Додаткові заходи необхідні, напрацювання препарату неможливе до виконання запобіжних заходів |
| 6–12 | Суттєвий | Ризик прийнятний | Додаткові заходи необхідні, напрацювання препарату можливе незалежно від виконання запобіжних заходів |
| 1–4 | Не суттєвий | Ризик прийнятний | Додаткові заходи не потрібні, напрацювання препарату можливе |

## Результати досліджень та їх обговорення

*Цільовий профіль якості препарату (QTPP)*

В ході розробки складу і технології препаратів на етапі преформуляції вивчали фізико-хімічні характеристики АФІ, особливості їх клінічного використання, проводили маркетингові дослідження ЛЗ на їх основі. Згідно літературного і патентного пошуку шляхів підвищення розчинності малорозчинних АФІ відмічено, що проблема низької розчинності ривароксабану вирішується при зменшенні розміру частинок шляхом мікронізації (збільшення площі поверхні частинок і, таким чином, полегшення розчинення). Сучасним напрямком підвищення розчинності є створення ТДС. При інформаційному пошуку особливу увагу приділяли фармацевтично прийнятним полімерам, технологіям виготовлення ТДС та основним методам дослідження полімерного композиційного матеріалу.

В результаті проведених робіт для підвищення розчинності АФІ запропоновано створити ТДС шляхом використання полімерного матеріалу. Так як на ринку мефенамінова кислота представлена у формах таблеток і капсул,

а ривароксабан – таблеток, вкритих плівковою оболонкою, прийнято рішення розробити препарати у формі таблеток.

Щоб забезпечити бажану якість лікарського засобу з урахуванням безпеки та ефективності (ICH Q8 (R1)) було визначено якісні характеристики препаратів. Розроблено цільовий профіль якості продуктів (табл. 5), який служить основою для розробки. Успішне впровадження цих параметрів допомагає відповідати вимогам якості кінцевого продукту.

Таблиця 5

**Цільовий профіль якості препарату (QTPP)**

| Елемент цільового профілю якості | Критерій | |
|---|---|---|
| | **Мефенамінова кислота, таблетки, 500 мг** | **Ривароксабан, таблетки, 10 мг** |
| Клінічне використання | Нестероїдні протизапальні засоби. Фенамати | Антитромботичні засоби. Прямі інгібітори фактору Ха |
| Шлях введення | Пероральний | |
| Лікарська форма | Таблетки | |
| Система доставки | Тверда дисперсна система | |
| Дозування | 500 мг | 10 мг |
| Ознаки якості лікарського засобу | Опис | |
| | Ідентифікація | |
| | Середня маса | |
| | Розчинення | |
| | Супровідні домішки | |
| | Однорідність дозованих одиниць (ОДО) | |
| | Кількісне визначення | |
| | Мікробіологічна чистота | |
| Пакування | Блістери № 10 | |
| Система упаковки | По 2 блістери з інструкцією для медичного застосування в картонній коробці | |
| Стабільність | 2 роки | |

*Ступінь впливу кожної критичної характеристики якості (CQAs) на безпеку й ефективність*

Після встановлення цільового профілю якості препарату наступним кроком у розробці лікарських засобів є ідентифікація критичних характеристик якості (CQA) кінцевого лікарського продукту. ICH Q8 (R1) визначає CQA як фізичні, хімічні, біологічні або мікробіологічні властивості або характеристики, які повинні бути в рамках відповідних меж, діапазону, специфікації або розподілу для досягнення бажаної якості продукції. Вони надають краще розуміння продукту та процесу. Постійний моніторинг цих CQA від ранньої стадії розробки складу і технології продукту та стадії тестування стабільності до великомасштабного виробництва має важливе значення для того, щоб лікарський продукт зберігав ці CQA, необхідні для ефективності та безпеки пацієнтів.

На CQA лікарського засобу істотно впливають характеристики виробничої рецептури і параметри технологічного процесу. Виробнича рецептура залежить від якісного і кількісного складу (АФІ, полімеру і допоміжних речовин). На зберігання показників якості готового продукту в межах вимог в процесі стабільності також впливає система упаковки, зокрема вид пакувальних матеріалів. Для визначення CQA не обійтися без розробки та валідації МКЯ.

При створенні препаратів важливим проміжним продуктом, який доцільно охарактеризувати, є ТДС. Використовуючи попередній досвід з розробки продуктів, процесу та літературних даних, попередньо визначено найважливіші CQA: ідентифікація, кристалічність, морфологія поверхні, розчинення, супровідні домішки, кількісне визначення та вологовміст. Розмір частинок, насипна густина, текучість, стисливість і компактність є ключовими параметрами під час подальшої обробки. Однак ці параметри можна контролювати шляхом додавання відповідних допоміжних речовин з групи наповнювачів, дезінтегрантів, глідантів та лубрикантів. Отже, ці параметри надалі не розглядалися як потенційні CQA для ГЛЗ.

Ідентифікація дозволяє підтвердити структуру АФІ в незміненому вигляді після отримання ТДС. Вона проводиться методом ІЧ-спектроскопії (для ТДС мефенамінової кислоти), або рідинної хроматографії (для ТДС ривароксабану).

Кристалічність визначає кількість АФІ кристалічної фази в твердій дисперсії порівняно з аморфною фазою після проведеного процесу. Для підтвердження отримання ТДС та її аморфізацію проводяться дослідження методами диференційної скануючої калориметрії (DSC) та рентгенівської дифракції (XRD). DSC відображає температурну поведінку суміші, а XRD – атомну структуру, включаючи просторове розміщення, її розміри і кристалічні та аморфні характеристики.

Морфологія поверхні визначається за допомогою мікроскопічних досліджень.

Розчинення. Профіль розчинення ТДС у багатьох випадках впливає на біодоступність при пероральному прийомі in vivo через потенціал преципітації вивільненого препарату в шлунково-кишковій рідині. Це пояснюється високою кінетичною розчинністю АФІ в полімерній матриці, яка перевищує рівень перенасичення АФІ.

Супровідні домішки визначають методом рідинної хроматографії, підтверджують чистоту суміші та відсутність деградація АФІ. Профіль деградації може вплинути на безпеку та ефективність пацієнта. У більшості випадків деградація АФІ в ТДС може не відбутися, поки АФІ повністю не розчиняється, або не змішується з полімерною матрицею, не залишаючи залишкової кристалічності.

Кількісне визначення є важливою характеристикою якості, оскільки може впливати на безпеку та ефективність розроблених ЛЗ.

Вологовміст може впливати на фізичну та хімічну стабільність препарату.

*Визначення критичних показників якості матеріалів (CMAs)*

На етапі преформуляції визначали властивості активної та неактивної вхідної сировини, які мають прямий вплив на CQA та є важливим елементом у регулюванні якості продукції. Ідентифікація та скринінг цих CMA є основою для їх критичної природи в CQA лікарського засобу. Ця критичність досягається за допомогою інструментів оцінки ризиків. Вибір правильного матеріалу в оптимальній кількості забезпечує успішний технологічний процес з широким простором проектування процесу та оптимальною якістю продукту. Знання CMA та їх взаємозв'язку з CQA лікарських засобів і впливу на них є основоположним для успішного впровадження QbD у розробку продукту.

У розробці ТДС є важливими знання та розуміння теплових і реологічних властивостей АФІ та полімерних матеріалів. CMA включають розмір частинок і текучість АФІ та полімеру; тип полімеру (негайне вивільнення проти тривалого вивільнення та pH-залежний, або pH-незалежний); природа полімеру (аморфна, кристалічна, або напівкристалічна); температура плавлення АФІ і полімеру; розчинність та вміст вологи в полімері та АФІ. Дослідження та характеристика цих параметрів надають інформацію для ідентифікації CQA лікарського засобу.

*Визначення критичних показників якості ЛП*

На наступному етапі роботи визначали CQA ГЛЗ. Результати досліджень наведено у таблиці 6, де вказано CQA препарату із зазначенням критичності показників.

Для досліджуваних продуктів розпадання, розчинення, супровідні домішки, ОДО та кількісне визначення визначені як CQA, які потенційно можуть вплинути на якість препарату. З іншого боку, CQA, включаючи опис, ідентифікацію, середню масу та мікробіологічну чистоту, навряд чи вплинуть на змінні складу та/або процесу. Однак ці критичні показники якості все ще є цільовими елементами цільового профілю і забезпечуються системою фармацевтичної якості та стратегією контролю.

*Первинне оцінювання ризиків показників якості АФІ на критичні характеристики якості ГЛЗ*

Після визначення критичних характеристик якості було проведено первинну оцінку ризиків показників якості АФІ на CQA продукту. Ґрунтуючись на попередніх знаннях, досвіді роботи та інформації про АФІ, оцінено ризики мінливості рецептури та визначено їхній вплив на кожен CQA. Результати роботи наведено в табл. 7.

На основі оцінки ризику були проведені дослідження з метою зниження високих і середніх ризиків мінливості рецептури до низького рівня. Проведений аналіз дозволяє відмітити, що розмір частинок АФІ впливає на розчинення і ОДО, тому при експериментальних дослідженнях під час розробки формуляції вивчали АФІ з різним розміром частинок. CQA залежать від природи та кількості полімеру. Природа та кількість дезінтегранту, поверхнево-активну речовину і лубрикант обираємо за результатами тесту розчинення. Додатково вивчена сумісність АФІ з допоміжними речовинами методом рідинної хроматографії.

*Виявлення критичних етапів технологічного процесу*

Якість ЛЗ також пов'язана з технологією, яка використовується у виробництві ТДС. Так, для отримання твердої дисперсної системи можна використовувати різноманітні методи, серед яких розпилювальне сушіння, екструзія гарячого розплаву, випаровування розчинника та інші. Вибір способу отримання вимагає попередніх знань процесу, літературних даних і експериментальних досліджень. Тому на наступному етапі роботи було проведено первинну оцінку ризиків варіабельності технологічного процесу для CQA готового лікарського засобу. З цією метою CQA ідентифікували за допомогою загальноприйнятого підходу до оцінки ризиків, які контролюються протягом усього процесу розробки продукту, щоб забезпечити продуктивність процесу та якість продукту. Результати оцінювання наведено в таблиці 8.

*Ідентифікація можливих ризиків, пов'язаних із критичними показниками якості препарату (метод побудови діаграми причиново-наслідкового зв'язку – діаграми Ішикави)*

Після визначення CQA, CMA та CQA проводили зв'язування CMA та CQA із CQA за допомогою методології оцінки ризиків, зокрема діаграми Ішикави. Вона відома як діаграма «риб'ячої кістки» або причинно-наслідкового зв'язку. Графічне зображення всіх можливих змінних і потенційного ризику CMA та CQA на CQA лікарського засобу наведено на рисунку 2.

Таблиця 6

**Критичні показники якості препарату**

| Показник якості | Критерій | | CQA | Обґрунтування |
|---|---|---|---|---|
| | Мефенамінова кислота, таблетки, 500 мг | Ривароксабан, таблетки, 10 мг | | |
| Опис | Таблетки від білого до майже білого кольору, овальні з рискою на одній стороні, двоопуклі | Таблетки від білого до майже білого кольору, круглі без риски, двоопуклі | ні | Колір, форма, опис не мають прямого впливу на ефективність та безпечність |
| Ідентифікація | Відповідає еталону мефенамінової кислоти | На хроматограмі досліджуваного розчину, отриманому в розділі «Кількісне визначення», час утримання піку ривароксабану повинен відповідати часу утримування піку ривароксабану на хроматограмі розчину порівняння з точністю до ±2 %. УФ спектр поглинання випробовуваного розчину в діапазоні від 220 нм до 320 нм повинен мати максимум при довжині хвилі (250 ± 2) нм | ні | Хоча ідентифікація має вирішальне значення для безпеки та ефективності, цей CQA можна ефективно контролювати за допомогою системи управління якістю, що й буде контролюватися при випуску лікарського препарату. Формуляція та варіабельність процесу не впливають на ідентифікацію |
| Середня маса | Від 712,5 мг до 787,5 мг (750,0 мг ± 5 %) | Від 95,0 мг до 105,0 мг (100 мг ± 5 %) | ні | Варіабельність показника не впливає на ефективність і безпеку |
| Розчинення | Не менше 75 % (Q) через 15 хв | Не менше 80 % (Q) через 30 хв | так | Впливає на ефективність, оскільки опосередковано відображає вивільнення АФІ за певний період часу. Згідно EPAR можна контролювати «Розпадання» як заміна тесту «Розчинення» |
| Супровідні домішки:<br>– Будь-якої неспецифікованої домішки<br>Сума домішок | ≤ 0,2 %<br>≤ 1,0 % | | так | Межа продукту розкладання має вирішальне значення для безпеки лікарського препарату. Нормування продукту деградації АФІ відповідає ICH Q3B |
| ОДО | Відповідно до вимог ДФУ та ЄФ<br>AV ≤ 15 | | так | Варіабельність впливає на ефективність, оскільки опосередковано відображає кількісний вміст АФІ |
| Кількісне визначення | Від 475 мг до 525 мг в розрахунку на 1 таблетку (95,0–105,0 %) | Від 9,5 мг до 10,5 мг в розрахунку на 1 таблетку (95,0–105,0 %) | так | Варіабельність кількісного визначення впливає на безпеку або ефективність для пацієнта |
| Мікробіологічна чистота:<br>– TAMC<br>– TYMC<br>– Escherichia coli | $\leq 10^3$ КОЕ/г<br>$\leq 10^2$ КОЕ/г<br>Відсутні в 1 г | | ні | Статистично підтверджено низький ризик перевищення мікробних меж, що може впливати на безпеку пацієнта |

Таблиця 7

**Первинна оцінка ризиків формуляції**

| CQA | Розмір частинок АФІ | Природа та кількість полімеру | Природа та кількість дезінтегранту | Природа та кількість ПАР | Природа та кількість змащувальної речовини |
|---|---|---|---|---|---|
| Розчинення | Високий | Високий | Середній | Середній | Середній |
| Супровідні домішки | Низький | Середній | Низький | Низький | Низький |
| ОДО | Середній | Середній | Низький | Низький | Низький |
| Кількісне визначення | Низький | Середній | Низький | Низький | Низький |

Як бачимо з рисунку, факторами ризику для досліджуваного препарату є ТДС, виробнича рецептура, технологічний процес, система упаковки та МКЯ.

*Кількісний FMEA-аналіз ризиків процесу розробки і стратегія контролю*

За допомогою FMEA-аналізу проведено ідентифікацію, аналіз та оцінку потенційного ризику, пов'язаного з кожним CMA та CQA, а також їх впливом на CQA продукту. Цей метод дозволяє оцінити вплив ризику безпосередньо на якість продукції і визначити етапи виробничого процесу, на яких потрібно найретельніше здійснювати контроль якості. У табл. 9 наведено результати загального оцінювання ризику отримання препарату методом FMEA, визначено їхні характеристики та стратегію контролю.

Таблиця 8

**Первинна оцінка ризиків технології**

| CQA | Підготовка сировини | Метод отримання | Приготування таблетмаси | Таблетування | Фасування, пакування та маркування |
|---|---|---|---|---|---|
| Розчинення | Високий | Високий | Середній | Середній | Низький |
| Супровідні домішки | Низький | Середній | Низький | Низький | Середній |
| ОДО | Низький | Низький | Високий | Низький | Низький |
| Кількісне визначення | Низький | Низький | Середній | Низький | Низький |

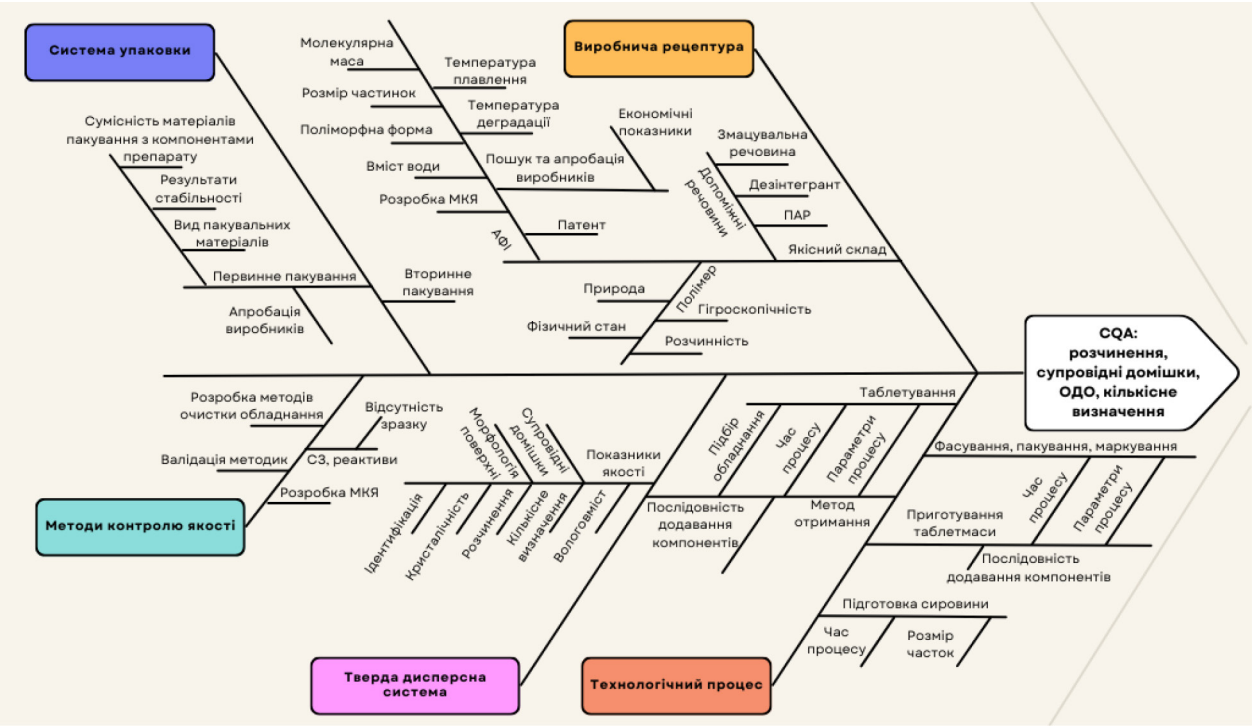


**Рис. 2. Діаграма Ішикави**

Таблиця 9

**Кількісний FMEA-аналіз ризиків процесу розробки ТДС і стратегія контролю**

| Критична точка | Можливі ризики | Обґрунтування | Запобіжні та коригувальні заходи (метод контролю) | Ризик | | | RPN |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | S | O | D | |
| Підготовка сировини | Невідповідність ГЛЗ вимогам НТД | Якість сировини має відповідати затвердженій документації | Вхідний контроль, контроль умов зберігання | 4 | 4 | 3 | 48 |
| | Розмір частинок сировини | Раціональний контроль за розміром отворів сита | Калібрування розмірів отворів сит для просіювання | 4 | 3 | 3 | 36 |
| Метод отримання | Втрати АФІ при отримання ТДС | Не вірні параметри процесу | Підбір оптимальних параметрів | 4 | 4 | 3 | 48 |
| | Проблеми зі стабільністю | Проблема зі складом допоміжних речовин або параметрів процесу | Зміна складу ТДС та параметрів процесу | 4 | 3 | 3 | 36 |
| Приготування таблетмаси | Тривалість та інтенсивність перемішування | Проблеми з сипучістю та однорідністю маси | Фізичний (сипучість, втрата в масі при висушуванні), ВЕРХ (КВ, розчинення) | 2 | 2 | 3 | 12 |
| Таблетування | Відхилення зусилля пресування від встановдених меж | Проблеми з параметрами налаштування обладнання | Фізичний (розпадання), ВЕРХ (розчинення) | 4 | 4 | 3 | 48 |
| Фасування, пакування та маркування | Недостатність пакування, невідповідність маркування на блістерах і пачках | Проблеми з параметрами налаштування лінії пакування | Кількість таблеток в блістері, герметичність упаковки | 3 | 1 | 3 | 9 |
| Готова продукція | Невідповідність вимогам МКЯ | Обов'язковий контроль готової продукції | Контроль якості ГЛФ відповідно до МКЯ та специфікації, сертифікат якості | 5 | 3 | 2 | 30 |

Результати оцінювання ризику показують, що стадії Приготування таблетмаси і Фасування, пакування та маркування виробничого процесу мають суттєвий ступінь ризику, що є прийнятним. А всі інші стадії технологічного процесу є критичними і впливають на всі CQA.

*Розробка коригувальних й запобіжних заходів для критичних точок*

Управління будь-яким процесом можливе лише за умови визначення його оптимальних режимів, визначення критичних точок і розроблення методів їх контролю для моніторингу й коригування. Беручи до уваги оцінені ризики, під час розробки препарату на основі ТДС для критичних етапів визначено небезпечні фактори та можливі контрольні параметри, що дозволяють контролювати кожен фактор, розроблено запобіжні та коригувальні заходи з усунення можливого ризику. З метою усунення і запобігання ризику було розроблено коригувальні й запобіжні заходи для всіх критичних точок.

Отже, отримані дані оцінювання ризику є дієвим інструментом на етапі контролю ризику для вжиття заходів зі зниження і/або прийняття ризиків.

**Висновки**

Запропоновано алгоритм проведення досліджень на етапі преформуляції.

На етапі фармацевтичної розробки (ФР) із застосуванням методології управління ризиками для якості ідентифіковано фактори ризиків щодо продукту на основі ТДС, а також оцінено ризики для забезпечення якості процесу виробництва препарату в умовах фармацевтичного підприємства. Визначено потенційні критичні показники якості препарату та оцінено їхню критичність. Визначено критичні показники якості вихідних компонентів і властивостей продукту, ідентифіковано, проаналізовано та оцінено найбільш імовірні ризики для якості препарату на етапі ФР. Виявлено та обґрунтовано фактори ризику, які характерні для досліджуваного процесу і які впливають на якість процесу виробництва лікарського препарату. Згідно оцінки ризиків заплановано проведення досліджень, спрямованих на зниження високих та середніх ризиків варіабельності формуляції та виробничого процесу до низького рівня. Подальші дослідження доцільно спрямувати на планування дизайну експерименту та визначення простору проєктних рішень, а також визначення найважливіших контрольних точок технологічного процесу препарату.

**Список використаної літератури**

1. L Chaves, L., CC Vieira, A., Reis, S., Sarmento, B., & C Ferreira, D. (2014). Quality by design: discussing and assessing the solid dispersions risk. Current Drug Delivery, 11(2), 253-269. DOI:10.2174/1567201811666140211110943

2. Allawadi D., Singh N., Singh S. (2013). Solid dispersions: a review on drug delivery system and solubility enhancement. Ini. J. Pharm. Sci. Res., volume. 4, issue. 6, 2094-2105. http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.4(6).2094-05

3. Bashir, M.A., Khan, A., Shah, S.I., Ullah, M., Khuda, F., Abbas, M., ... & Ming, L.C. (2023). Development and evaluation of self-emulsifying drug-delivery system–based tablets for simvastatin, a BCS Class II Drug. Drug Design, Development and Therapy, 261–272. doi: https://doi.org/10.2147/DDDT.S377686

4. Nurhikmah, W., Sumirtapura, Y.C., & Pamudji, J.S. (2016). Dissolution profile of mefenamic acid solid dosage forms in two compendial and biorelevant (FaSSIF) media. Scientia Pharmaceutica, 84(1), 181–190. https://doi.org/10.3797/scipharm.ISP.2015.09

5. Swathi, C.H., Subrahmanyam, C.V.S., Kedarnath, S.A., & Babu, P.S. (2011). Solubilization of mefenamic acid. International Journal of PharmTech Research, 3, 3267–3276.

6. Sid, D., Baitiche, M., Elbahri, Z., Djerboua, F., Boutahala, M., Bouaziz, Z., & Le Borgne, M. (2021). Solubility enhancement of mefenamic acid by inclusion complex with β-cyclodextrin: in silico modelling, formulation, characterisation, and in vitro studies. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, 36(1), 605–617. https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1869225

7. Putranti, W., Widiyastuti, L., & Ulfani, F. (2019). Enhancing the dissolution rate of mefenamic acid with solid dispersion system using avicel PH-101. Pharmaciana, 9(1), 119–128. https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v9i1.10809

8. Pramod, K., Tahir, M. A., Charoo, N. A., Ansari, S.H., & Ali, J. (2016). Pharmaceutical product development: A quality by design approach. International journal of pharmaceutical investigation, 6(3), 129. doi: https://doi.org/10.4103/2230-973X.187350

9. Khan, A., Naquvi, K.J., Haider, M.F., & Khan, M.A. (2024). Quality by design-newer technique for pharmaceutical product development. Intelligent Pharmacy, 2(1), 122–129. https://doi.org/10.1016/j.ipha.2023.10.004

10. Zagalo, D.M., Silva, B.M., Silva, C., Simoes, S., & Sousa, J.J. (2022). A quality by design (QbD) approach in pharmaceutical development of lipid-based nanosystems: A systematic review. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 70, 103207. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103207

11. Waghule, T., Dabholkar, N., Gorantla, S., Rapalli, V.K., Saha, R.N., & Singhvi, G. (2021). Quality by design (QbD) in the formulation and optimization of liquid crystalline nanoparticles (LCNPs): A risk based industrial approach. Biomedicine & Pharmacotherapy, 141, 111940. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111940

12. Mohseni-Motlagh, S. F., Dolatabadi, R., Baniassadi, M., & Baghani, M. (2023). Application of the Quality by Design Concept (QbD) in the Development of Hydrogel-Based Drug Delivery Systems. Polymers, 15(22), 4407. https://doi.org/10.3390/polym15224407

13. Sangshetti, J. N., Deshpande, M., Zaheer, Z., Shinde, D. B., & Arote, R. (2017). Quality by design approach: Regulatory need. Arabian Journal of chemistry, 10, S3412–S3425. https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.01.025

14. Chudiwal, S. S., & Dehghan, M. H. G. (2018). Quality by design (QbD) approach for design and development of drug-device combination products: a case study on flunisolide nasal spray. Pharmaceutical Development and Technology, 23(10), 1077–1087. https://doi.org/10.1080/10837450.2016.1236130

15. Aksu, B., Paradkar, A., de Matas, M., Özer, Ö., Güneri, T., & York, P. (2013). A quality by design approach using artificial intelligence techniques to control the critical quality attributes of ramipril tablets manufactured by wet granulation. Pharmaceutical development and technology, 18(1), 236–245. doi: https://doi.org/10.3109/10837450.2012.705294

16. Simão, J., Chaudhary, S. A., & Ribeiro, A. J. (2023). Implementation of quality by design (QbD) for development of bilayer tablets. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 184, 106412. doi: https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106412

17. Sweetman S. C. Martindale The Complete Drug Reference. Vol. 80. London: Pharmaceutical Press; 2009.

18. Abdul Mudalip, S. K., Abu Bakar, M. R., Jamal, P., & Adam, F. (2018). Prediction of mefenamic acid solubility and molecular interaction energies in different classes of organic solvents and water. Industrial & Engineering Chemistry Research, 58(2), 762–770.

19. Patil P. B., Gupta V. R. M., Udupi R. H., Srikanth K., Prasad B. S. G. Development of dissolution medium for poorly water soluble drug mefenamic acid. Res J. Pharm. Biol. Chem. Sci. 2010;1:544–549.

20. Modi S. V., Patel N. J. Development and evaluation of self emulsifying drug delivery of a poorly water soluble NSAID. World J. Pharm. Pharm. Sci. 2015; 4: 462–479.

21. Нормативно-директивні документи МОЗ України. (2018). Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КСАРЕЛТО®. https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=46295

22. Ludescher, J. (2012). EP2404920A1. Crystalline form of Rivaroxaban dehydrate. European Patent Office. https://patents.google.com/patent/EP2404920A1/en

23. Dezena, R. M. B., & Rosa, P. C. P. (2024). Unlocking the polymorphic odyssey of Rivaroxaban: a journey of pharmaceutical innovation. Pharm Pharmacol Int J, 12(2), 65–67. DOI: https://doi.org/10.15406/ppij.2024.14.00434

24. Jeong, J. S., Ha, E. S., Park, H., Lee, S. K., Kim, J. S., & Kim, M. S. (2022). Measurement and correlation of solubility of rivaroxaban in dichloromethane and primary alcohol binary solvent mixtures at different temperatures. Journal of Molecular Liquids, 357, 119064.

25. Kushwah, V., Arora, S., Tamás Katona, M., Modhave, D., Fröhlich, E., & Paudel, A. (2021). On absorption modeling and food effect prediction of rivaroxaban, a BCS II drug orally administered as an immediate-release tablet. Pharmaceutics, 13(2), 283. doi: https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020283

26. Meng, Y., Tan, F., Yao, J., Cui, Y., Feng, Y., Li, Z., ... & Gao, C. (2022). Preparation, characterization, and pharmacokinetics of rivaroxaban cocrystals with enhanced in vitro and in vivo properties in beagle dogs. International Journal of Pharmaceutics: X, 4, 100119. https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2022.100119

27. Djuris, J., Ibric, S., & Đurić, Z. (2024). Quality by design in the pharmaceutical development. In Computer-aided applications in pharmaceutical technology (pp. 1–21). Woodhead Publishing. https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18655-4.00003-0

28. Tomuta, I., Porfire, A., Iurian, S., & Casian, T. (2024). Optimization techniques in pharmaceutical formulation and processing. In Dosage Forms, Formulation Developments and Regulations (pp. 257-284). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91817-6.00014-0.

29. Lilli, G., Sanavia, M., Oboe, R., Vianello, C., Manzolaro, M., De Ruvo, P. L., & Andrighetto, A. (2024). A semi-quantitative risk assessment of remote handling operations on the SPES Front-End based on HAZOP-LOPA. Reliability Engineering & System Safety, 241, 109609. https://doi.org/10.1016/j.ress.2023.109609

30. Friederich, J., & Lazarova-Molnar, S. (2024). Reliability assessment of manufacturing systems: A comprehensive overview, challenges and opportunities. Journal of Manufacturing Systems, 72, 38–58. https://doi.org/10.1016/j.jmsy.2023.11.001

**References**

1. L Chaves, L., CC Vieira, A., Reis, S., Sarmento, B., & C Ferreira, D. (2014). Quality by design: discussing and assessing the solid dispersions risk. Current Drug Delivery, 11(2), 253–269. DOI: https://doi.org/10.2174/1567201811666140211110943

2. Allawadi D., Singh N., Singh S. (2013). Solid dispersions: a review on drug delivery system and solubility enhancement. Ini. J. Pharm. Sci. Res., volume. 4, issue. 6, 2094–2105. http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.4(6).2094-05

3. Bashir, M.A., Khan, A., Shah, S.I., Ullah, M., Khuda, F., Abbas, M., ... & Ming, L. C. (2023). Development and evaluation of self-emulsifying drug-delivery system–based tablets for simvastatin, a BCS Class II Drug. Drug Design, Development and Therapy, 261-272. doi: https://doi.org/10.2147/DDDT.S377686

4. Nurhikmah, W., Sumirtapura, Y.C., & Pamudji, J.S. (2016). Dissolution profile of mefenamic acid solid dosage forms in two compendial and biorelevant (FaSSIF) media. Scientia Pharmaceutica, 84(1), 181–190. https://doi.org/10.3797/scipharm.ISP.2015.09

5. Swathi, C.H., Subrahmanyam, C.V.S., Kedarnath, S.A., & Babu, P.S. (2011). Solubilization of mefenamic acid. International Journal of PharmTech Research, 3, 3267–3276.

6. Sid, D., Baitiche, M., Elbahri, Z., Djerboua, F., Boutahala, M., Bouaziz, Z., & Le Borgne, M. (2021). Solubility enhancement of mefenamic acid by inclusion complex with β-cyclodextrin: in silico modelling, formulation, characterisation, and in vitro studies. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, 36(1), 605-617. https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1869225

7. Putranti, W., Widiyastuti, L., & Ulfani, F. (2019). Enhancing the dissolution rate of mefenamic acid with solid dispersion system using avicel PH-101. Pharmaciana, 9(1), 119-128. https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v9i1.10809

8. Pramod, K., Tahir, M.A., Charoo, N.A., Ansari, S.H., & Ali, J. (2016). Pharmaceutical product development: A quality by design approach. International journal of pharmaceutical investigation, 6(3), 129. doi: https://doi.org/10.4103/2230-973X.187350

9. Khan, A., Naquvi, K.J., Haider, M.F., & Khan, M.A. (2024). Quality by design-newer technique for pharmaceutical product development. Intelligent Pharmacy, 2(1), 122–129. https://doi.org/10.1016/j.ipha.2023.10.004.

10. Zagalo, D.M., Silva, B.M., Silva, C., Simoes, S., & Sousa, J.J. (2022). A quality by design (QbD) approach in pharmaceutical development of lipid-based nanosystems: A systematic review. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 70, 103207. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103207

11. Waghule, T., Dabholkar, N., Gorantla, S., Rapalli, V.K., Saha, R.N., & Singhvi, G. (2021). Quality by design (QbD) in the formulation and optimization of liquid crystalline nanoparticles (LCNPs): A risk based industrial approach. Biomedicine & Pharmacotherapy, 141, 111940. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111940

12. Mohseni-Motlagh, S.F., Dolatabadi, R., Baniassadi, M., & Baghani, M. (2023). Application of the Quality by Design Concept (QbD) in the Development of Hydrogel-Based Drug Delivery Systems. Polymers, 15(22), 4407. https://doi.org/10.3390/polym15224407

13. Sangshetti, J.N., Deshpande, M., Zaheer, Z., Shinde, D.B., & Arote, R. (2017). Quality by design approach: Regulatory need. Arabian Journal of chemistry, 10, S3412-S3425. https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.01.025

14. Chudiwal, S.S., & Dehghan, M.H.G. (2018). Quality by design (QbD) approach for design and development of drug-device combination products: a case study on flunisolide nasal spray. Pharmaceutical Development and Technology, 23(10), 1077–1087. https://doi.org/10.1080/10837450.2016.1236130

15. Aksu, B., Paradkar, A., de Matas, M., Özer, Ö., Güneri, T., & York, P. (2013). A quality by design approach using artificial intelligence techniques to control the critical quality attributes of ramipril tablets manufactured by wet granulation. Pharmaceutical development and technology, 18(1), 236–245. doi: https://doi.org/10.3109/10837450.2012.705294

16. Simão, J., Chaudhary, S.A., & Ribeiro, A.J. (2023). Implementation of quality by design (QbD) for development of bilayer tablets. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 184, 106412. doi: https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106412

17. Sweetman SC. Martindale The Complete Drug Reference. Vol. 80. London: Pharmaceutical Press; 2009.

18. Abdul Mudalip, S.K., Abu Bakar, M.R., Jamal, P., & Adam, F. (2018). Prediction of mefenamic acid solubility and molecular interaction energies in different classes of organic solvents and water. Industrial & Engineering Chemistry Research, 58(2), 762–770.

19. Patil PB, Gupta VRM, Udupi RH, Srikanth K, Prasad BSG. Development of dissolution medium for poorly water soluble drug mefenamic acid. Res J Pharm Biol Chem Sci. 2010; 1: 544–549.

20. Modi SV, Patel NJ. Development and evaluation of self emulsifying drug delivery of a poorly water soluble NSAID. World J Pharm Pharm Sci. 2015; 4: 462–479.

21. Regulatory and policy documents of the Ministry of Health of Ukraine.. (2018). Medical Instructions for Xarelto®. https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=46295

22. Ludescher, J. (2012). EP2404920A1. Crystalline form of Rivaroxaban dehydrate. European Patent Office. https://patents.google.com/patent/EP2404920A1/en

23. Dezena, R.M.B., & Rosa, P.C.P. (2024). Unlocking the polymorphic odyssey of Rivaroxaban: a journey of pharmaceutical innovation. Pharm Pharmacol Int J, 12(2), 65–67. DOI: https://doi.org/10.15406/ppij.2024.14.00434

24. Jeong, J.S., Ha, E.S., Park, H., Lee, S.K., Kim, J.S., & Kim, M.S. (2022). Measurement and correlation of solubility of rivaroxaban in dichloromethane and primary alcohol binary solvent mixtures at different temperatures. Journal of Molecular Liquids, 357, 119064.

25. Kushwah, V., Arora, S., Tamás Katona, M., Modhave, D., Fröhlich, E., & Paudel, A. (2021). On absorption modeling and food effect prediction of rivaroxaban, a BCS II drug orally administered as an immediate-release tablet. Pharmaceutics, 13(2), 283. doi: https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020283

26. Meng, Y., Tan, F., Yao, J., Cui, Y., Feng, Y., Li, Z., ... & Gao, C. (2022). Preparation, characterization, and pharmacokinetics of rivaroxaban cocrystals with enhanced in vitro and in vivo properties in beagle dogs. International Journal of Pharmaceutics: X, 4, 100119. https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2022.100119

27. Djuris, J., Ibric, S., & Đurić, Z. (2024). Quality by design in the pharmaceutical development. In Computer-aided applications in pharmaceutical technology (pp. 1–21). Woodhead Publishing. https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18655-4.00003-0.

28. Tomuta, I., Porfire, A., Iurian, S., & Casian, T. (2024). Optimization techniques in pharmaceutical formulation and processing. In Dosage Forms, Formulation Developments and Regulations (pp. 257-284). Academic Press. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91817-6.00014-0

29. Lilli, G., Sanavia, M., Oboe, R., Vianello, C., Manzolaro, M., De Ruvo, P. L., & Andrighetto, A. (2024). A semi-quantitative risk assessment of remote handling operations on the SPES Front-End based on HAZOP-LOPA. Reliability Engineering & System Safety, 241, 109609. https://doi.org/10.1016/j.ress.2023.109609

30. Friederich, J., & Lazarova-Molnar, S. (2024). Reliability assessment of manufacturing systems: A comprehensive overview, challenges and opportunities. Journal of Manufacturing Systems, 72, 38-58. https://doi.org/10.1016/j.jmsy.2023.11.001